

УДК: 616-008.6-02:616.348-002-06:616.379-008.64]-092.9

¹Марущак М. І., ²Ліснянська Н. В., ¹Пірус І. В., ³Мялюк О. П.

РОЗВИТОК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ НА ФОНІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет

ім. І.Я. Горбачевського» (м. Тернопіль)

²Чернівецький медичний коледж Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці)

³Рівненський державний базовий медичний коледж (м. Рівне)

marushchak@tdmu.edu.ua

Дане дослідження є частиною комплексної науково-дослідної роботи «Системні та органні порушення за дії надзвичайних факторів на організм, механізми їх розвитку та патогенетична корекція», № державної реєстрації 0116U003390.

Вступ. Сучасні досягнення медичної науки свідчать про те, що у патогенезі розвитку різноманітних захворювань та їх ускладнень важливе місце посідає ендogenous інтоксикація (EI) [1,7,9]. У формуванні ендотоксикозу можуть брати участь декілька механізмів. Згідно результатів дослідження О.А. Оленович, на фоні цукрового діабету розвивається EI, яка є не тільки наслідком порушення метаболічних процесів за умови захворювання, а й сама виступає причиною розвитку патологічних реакцій [10].

Цукровий діабет (ЦД) є надзвичайно важливим і глобальним питаням охорони здоров'я, виступаючи найбільшою проблемою 21 століття [30,23]. Це зумовлено високою, постійно зростаючою розповсюдженістю захворювання та частим розвитком ускладнень [4,21,27]. Як зазначає Danaei та співавт., у 2008 році встановлено двократне збільшення числа дорослих осіб із діабетом порівняно з 1980 роком [26].

Згідно ВООЗ і Американської Асоціації Діабету, термін «цукровий діабет» описує складні порушення обміну речовин, що характеризуються хронічною гіперглікемією внаслідок дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну, або ж, у результаті їх поєднання. Недостатня секреція інсуліну та / або зменшення реакції тканин на інсулін у складних шляхах дії гормонів приводять до дефіциту дії інсуліну на органи-мішені. Складність цього процесу виявляється в глибокій перебудові білкового, вуглеводного, ліпідного, іонного і мінерального метаболізму [29]. Наукові дослідження ряду авторів свідчать про те, що у формуванні ендотоксикозу основним джерелом патогенних токсинів є продукти пероксидного окиснення білків і ліпідів [15]. У зв'язку з цим, обґрунтованим є дослідження компенсаторних можливостей організму при експериментальному цукровому діабеті у щурів та хронічних захворюваннях. Часто відзначається, що діабет 1-го типу є результатом складної взаємодії між різними ступенями генетичної сприйнятливості та факторами навколишнього середовища. Згідно гіпотези Vaarala O й Atkinson MA щодо впливу

харчування на патогенетичні ланки ЦД, критичним для розвитку цього захворювання є поєднання абераційної кишкової мікробіоти, пошкодження кишкового бар'єру слизової оболонки та зміна імунної чутливості кишечника [28], що створює передумови для вивчення ролі кишки у розвитку і прогресуванні діабету.

Тому, **метою** нашого дослідження було оцінити показники синдрому ендogenous інтоксикації у щурів при розвитку хронічного ентероколіту на фоні цукрового діабету, викликаного стрептозотоцином, за показниками речовин низької і середньої молекулярної маси.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проведено на 106 білих нелінійних самцях-щурах, які утримувалися на стандартному раціоні виварію Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Під час роботи дотримувалися принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Піддослідних щурів поділили на чотири групи: 1 – контроль (інтактні тварини), 2 – тварини з цукровим діабетом, 3 – тварини з хронічним ентероколітом, 4 – тварини з цукровим діабетом і хронічним ентероколітом. Цукровий діабет (СТД) моделювали шляхом однократного внутрішньоочеревиного введення тваринам, віком 2 місяці, стрептозотоцину (Sigma Aldrich, США, в дозі 60 мг/кг маси тіла) [22]. Безпосередньо перед введенням стрептозотоцин розчиняли в 0,1 молярному цитратному буфері (рН 4,5); контрольній групі вводили відповідну кількість цитратного буферу. В експерименті використовували тварин з рівнем глюкози не нижче 10,8 ммоль/л через 2 тижні після введення стрептозотоцину. Хронічний ентероколіт був відтворений шляхом вільного доступу тварин до 1,0 % -ного розчину карагінану у питній воді протягом 1 місяця [25,11]. Евтаназію тварин проводили шляхом пункції серця під глибокою анестезією, відповідно до вимог Комітету по догляду за тваринами [14].

Визначення рівня трихлороцтових екстрактів, отриманих осадженням крупномолекулярних частинок плазми крові, еритроцитів і сечі 15% розчином трихлороцтової кислоти, виконувалося на спектрофотометрі СФ-2000. Екстракти плазми крові та еритроцитів замірялися на довжинах хвиль E242, E254, E280 нм, трихлороцтові екстракти сечі – на довжині

нах хвиль E236, E254 і E280 нм [5]. Результати виражали в умовних одиницях (у.о.) оптичної щільності. За результатами вимірювань розраховувалися коефіцієнти, що характеризують інтенсивність синдрому ендогенної інтоксикації:

K_3 – загальний пул РНіСММ в плазмі:

$K_3 = (E_{242} + E_{254} + E_{280}) \cdot 40 \text{ у.о.};$

K_k – величина катаболічного пулу РНіСММ плазми:

$K_k = (E_{242} + E_{254}) \cdot 12 \text{ у.о.};$

$K_k\%$ – катаболічний пул плазми в процентах від загального:

$K_k\% = K_k / K_3 \cdot 100\%;$

ІКП – інтенсивність катаболічних процесів в плазмі:

$ІКП = (E_{242} + E_{254}) / (E_{254} + E_{280}), \text{ у.о.};$

K_1 – показник розподілу РНіСММ між білками плазми крові і глікокаліксом еритроцитів:

$K_1 = (E_{242} + E_{254} + E_{280}) \text{ пл.} / (E_{242} + E_{254} + E_{280}) \text{ ер.}, \text{ у.о.};$

K_2 – характеристика процесу елімінації, тобто здатність нирок до виведення продуктів ендотоксикозу:

$K_2 = (E_{236} + E_{254} + E_{280}) \text{ сеча} / (E_{242} + E_{254} + E_{280}) \text{ пл.} + (E_{242} + E_{254} + E_{280}) \text{ ер.}, \text{ у.о.};$

K_a – коефіцієнт ароматичності в плазмі:

$K_a = E_{254} / E_{280}.$

Сумарний вміст нуклеїнових кислот визначали спектрофотометрично за методикою А.С. Спіріна, в основі якої лежить екстракція їх із біологічного матеріалу гарячим 10% розчином HClO_4 з подальшим визначенням поглинання екстрактів в ультрафіолетовій області спектра при 270 і 290 нм [17].

Отримані дані піддавали статистичній обробці [2, 13]. Для перевірки на відповідність вибірок даних нормальному закону розподілу було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. У зв'язку з відсутністю відповідності даних нормальному розподілу на рівні значимості $p < 0,05$ обчислювали середньо-вибіркові характеристики: медіану (Me), першу і третю квартилі (Q_{25} – Q_{75}). Рівень статистичної значущості відмінностей вибірок оцінювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали статистично значущими при досягнутому рівні $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Відомо, що перенапруження адаптаційних механізмів, зрив компенсації, незбалансованість реакцій на біомолекулярному рівні ведуть до структурно-метаболічних змін, які служать причиною розвитку порушень гомеостазу в організмі. При цьому багато речовин в умовах незбалансованої саморегуляції можуть набувати властивостей ендотоксинів, які не є такими при фізіологічній життєдіяльності організму [3, 24]. На стадії компенсації детоксикаційна система повністю нейтралізує токсичний вплив речовин з різною молекулярною масою. За умови експериментального ЦД достовірно зростають показники речовин низької і середньої молекулярної маси у плазмі крові й еритроцитах (**табл. 1**). Так, у плазмі крові фракція речовин, що мають максимум поглинання 242 нм, у 2 і 3 дослідних групах достовірно збільшилася в 2,0 раза і в 4 – 2,6 раза ($p < 0,001$). В

суспензії еритроцитів показник E_{242} статистично значимо зріс у СТД-групі в 1,5 раза, у ХЕК-групі та при ХЕК на тлі діабету в 1,8 раза. У діапазоні довжини хвилі 238–242 нм рееструються речовини катаболічного походження, ксенобіотики, продукти розпаду клітин, тканин, речовин мікробного походження. Наступна довжина хвилі 254 нм відповідає спектру поглинання речовин, що не містять ароматичних амінокислот та нуклеотидів. Встановлено, що у плазмі крові фракція речовин, що мають максимум поглинання 254 нм, у 2 дослідній групі достовірно збільшилася в 2,0 раза, у 3 – 2,1 раза і в 4 – 2,6 раза ($p < 0,001$). В суспензії еритроцитів кислоторозчинна фракція E_{254} статистично значимо зросла у СТД-групі в 1,2 раза, у ХЕК-групі – 1,3 раза та при ХЕК на тлі діабету – 1,6 раза. Зростання кислоторозчинної фракції речовин при довжині хвилі 280 нм у плазмі та еритроцитарній суспензії у всіх дослідних групах обумовлено накопиченням біологічно активних речовин з молекулярною масою від 2000Д до 5000Д. Так, у плазмі крові фракція речовин, що мають максимум поглинання 280 нм, у 2 дослідній групі достовірно збільшилася в 1,4 раза, у 3 – 1,6 раза і в 4 – 1,9 раза ($p < 0,01$). В суспензії еритроцитів показник E_{280} статистично значимо зріс у СТД-групі в 1,5 раза, у ХЕК-групі – 1,8 раза та при ХЕК на тлі діабету – 1,9 раза. При цій довжині хвилі речовини, що містять ароматичні амінокислоти, зокрема, феноли, тирозин, триптофан, фенілаланін. Значно змінюється індекс ароматичності, зокрема, статистично значимо зростає у 2 групі на 35,4 %, у 3 – на 22,7 % і в 4 – на 26,8%. Це вказує на переважний внесок пептидів, які не містять ароматичних хроматофорів (цистеїн, гліцин, метіонін, глютамінова кислота) у процес ендотоксикозу при моделюванні діабету, хронічного ентероколіту та їх комбінації, що пов'язано зі змінами в амінокислотному пулі організму тварин через розбалансування метаболічних процесів.

Аналізуючи РНіСММ у сечі встановлено, що фракції речовин при максимумі поглинання 236, 254 і 280 нм при стрептозотоциновому діабеті та при ХЕК на тлі СТД не відрізнялися від таких у контрольній групі. У 3 дослідній групі статистично значимо зросли E_{236} на 16,7% і E_{254} на 13,6% ($p < 0,05$).

Оскільки основне функціональне навантаження при зміні метаболізму несуть протеїни безпосередньо або опосередковано, то, можливо, виявлення підвищення рівня молекул середньої маси, основний пул яких становлять з'єднання пептидної природи, є однією із ланок загальних біохімічних механізмів сигнальної системи регуляції життєдіяльності у відповідь на різного роду дії факторів як внутрішнього так і зовнішнього походження [8].

Аналіз розрахункових коефіцієнтів вказує на те, що загальний пул РНіСММ в плазмі крові був достовірно вищий у всіх дослідних групах, порівняно з контролем. Слід зазначити, що щурів із хронічним ентероколітом на фоні стрептозотоцинового діабету показник K_3 був більший досліджуваної величини у 2 (на 31,8%) і 3 (на 22,5%) дослідних групах (**табл. 2**). Зростання ендогенної інтоксикації при стрептозотоциновому діабеті та хронічному ентероколіті на його фоні відбувалося, в основному, за рахунок катабо-

Таблиця 1.

Показники ендогенної інтоксикації у щурів із хронічним ентероколітом на фоні стрептозотоцинового діабету, Ме (Q25–Q75)

Показник	Контроль	СТД (2 група)	ХЕК (3 група)	СТД+ХЕК (4 група)
Плазма крові				
E ₂₄₂	0,09 (0,06; 0,10)	0,18* (0,14; 0,17)	0,18* (0,14; 0,21)	0,23*^# (0,21; 0,25)
E ₂₅₄	0,27 (0,22;0,31)	0,54* (0,51; 0,56)	0,57* (0,53; 0,62)	0,70*^# (0,67;0,75)
E ₂₈₀	0,23 (0,19; 0,27)	0,32* (0,30; 0,35)	0,37* (0,35; 0,39)	0,44*^# (0,39; 0,46)
Суспензія еритроцитів				
E ₂₄₂	0,17 (0,18;0,18)	0,25* (0,23;0,27)	0,30* (0,29;0,31)	0,30*^ (0,28;0,33)
E ₂₅₄	0,45 (0,41;0,49)	0,56* (0,51;0,60)	0,59* (0,56;0,61)	0,70*^# (0,66;0,77)
E ₂₈₀	0,19 (0,12;0,24)	0,29* (0,26;0,32)	0,34* (0,32;0,35)	0,36*^# (0,35;0,39)
Сеча				
E ₂₃₆	0,48 (0,45;0,52)	0,49 (0,46;0,53)	0,56* (0,53;0,58)	0,48 (0,47;0,51)
E ₂₅₄	0,44 (0,41;0,48)	0,45 (0,42;0,47)	0,50* (0,46;0,54)	0,43 (0,40;0,44)
E ₂₈₀	0,40 (0,32;0,48)	0,42 (0,36;0,45)	0,44 (0,41;0,45)	0,38 (0,31;0,45)

Примітка: * – відмінність між контролем і дослідною групою статистично значима (p<0,05-0,001); ^ _ показник достовірності між 2 і 4 групами; # _ показник достовірності між 3 і 4 групами.

Таблиця 2.

Маркери інтенсивності ендогенної інтоксикації у щурів із хронічним ентероколітом на фоні стрептозотоцинового діабету

Показник	Контроль	СТД (2 група)	ХЕК (3 група)	СТД+ХЕК (4 група)
Кз	23,13±1,13	41,27±0,94*	44,43±1,17*	54,43±1,03* p _{1,2} <0,001
Кк	4,24±0,27	8,59±0,26*	8,92±0,37*	11,11±0,25* p _{1,2} <0,001
Кк%	18,29±0,70	20,81±0,40*	20,04±0,37*	20,41±0,18*
ІКП	0,72±0,03	0,85±0,03*	0,80±0,02*	0,82±0,01*
K ₁	0,72±0,02	0,95±0,02*	0,91±0,03*	1,01±0,03* p ₂ =0,04
K ₂	0,97±0,05	0,64±0,02*	0,55±0,01*	0,55±0,02* p ₂ =0,0001

Примітка: * – відмінність між контролем і дослідною групою статистично значима (p<0,05-0,001); p_{1,2} _ показник достовірності між 2 і 4 групами; p₂ _ показник достовірності між 3 і 4 групами.

лічного пулу РНіСММ плазми. Показник розподілу РНіСММ між білками плазми крові і глікокаліксом еритроцитів у щурів дослідних груп зростає поряд з високими значеннями досліджуваних фракцій молекул при довжинах хвиль 242, 254 і 280 нм у суспензії еритроцитів. Як відомо, еритроцити забезпечують зв'язування і транспорт токсичних сполук, адсорбуючи на своїй поверхні ендотоксини [16]. З іншого боку, молекули середньої маси порушують фізико-хімічні властивості клітинних мембран, у тому числі мембран еритроцитів, впливаючи на процеси синтезу гемоглобіну [6]. Отримані дані свідчать про зниження адсорбційних можливостей еритроцитів, особливо у групі з експериментальним хронічним ентероколітом на фоні цукрового діабету (табл. 2). У всіх дослідних групах достовірно знижується здатність нирок до виведення продуктів ендотоксикозу. Так, показник елімінації токсичних продуктів у 2 до-

слідній групі достовірно зменшився в 1,5 раза, у 3 і 4 групах – 1,8 раза (p<0,001). Отримані результати вказують на те, що при ХЕК на тлі СТД підвищення рівня РНіСММ відбувається через надмірне їх утворення в тканинах організму з порушенням процесів їх елімінації.

Накопичення РНіСММ є не тільки маркером ендоінтоксикації, оскільки токсичні продукти посилюють перебіг патологічного процесу, набуваючи роль вторинних токсинів, впливаючи на життєдіяльність всіх систем і органів [18]. Токсичність молекул низької і середньої маси пов'язана з пригніченням гемопоезу, сповільненням процесів клітинного дихання мітохондрій, порушенням енергетичного обміну клітини внаслідок пригнічення фосфоритування, інактивація дії інсуліну [12]. Метаболічним результатом ендотоксикозу є посилення клітинної деструкції та інші патологічні процеси. Для підтвердження припу-

шення щодо клітинної загибелі, наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня нуклеїнових кислот у крові щурів. Так, вміст нуклеїнових кислот у всіх дослідних групах вірогідно перевищував значення контрольної групи: у 2 – на 65,7%, 3 – на 39,5% і в 4 – на 76,2% (рис.). Механізми появи нуклеїнових кислот у кровоносному руслі є достатньо не вивченими та суперечливими. На думку одних авторів, поява циркулюючих нуклеїнових кислот пов'язана з апоптозом і некрозом, з іншого боку, інші дослідники стверджують про гіперпродукцію нуклеїнових кислот клітинами, що втягнуті у патологічний процес [19,20]. Ми вважаємо, що при досліджуваних моделях основним джерелом нуклеїнових кислот виступає апоптоз ядровмісних клітин крові, проте дану гіпотезу потрібно підтвердити.

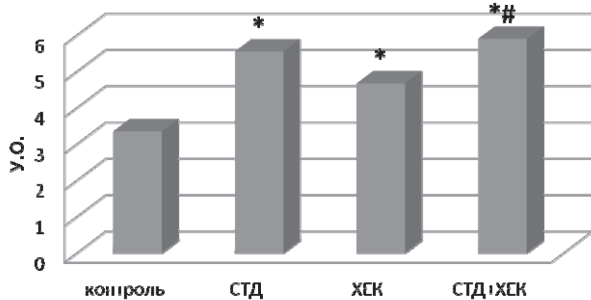


Рис. Вміст нуклеїнових кислот в крові щурів при хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету.

Примітка: * – відмінність між контролем і дослідною групою статистично значима; # – відмінність між 3 і 4 дослідною групою статистично значима.

Отже, підсумовуючи отримані результати можна говорити про те, що тварини з хронічним ентероколітом перебувають на стадії накопичення токсинів, тоді як у щурів з СТД і хронічним ентероколітом а тлі СТД відмічається тимчасова декомпенсація (значне зростання РНіСММ в плазмі крові поряд із незначними змінами в еритроцитах і сечі).

Висновки

1. При хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету у щурів розвивається ендогенна інтоксикація, яка характеризується статистично значимим зростанням загального пулу речовин низької і середньої молекулярної маси в плазмі (у 2,4 раза), проти даних контролю. Підвищення рівня досліджуваних фракцій молекул при довжинах хвиль 242, 254 і 280 нм відбувається через надмірне їх утворення в тканинах організму, в основному, за рахунок катаболічного пулу, з порушенням процесів їх елімінації.

2. Метаболічним результатом ендотоксикозу при хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету у щурів є посилення клітинної деструкції, що підтверджується зростанням рівня нуклеїнових кислот у крові щурів на 76,2%, стосовно контролю ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень. У перспективі планується дослідити явища апоптозу при хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету у щурів та встановити взаємозв'язок між показниками апоптозу та ендогенної інтоксикації.

Література

- Vetrov V.V. Znachenie sindroma endogennoy intoksikatsii v patogeneze gestoza / V.V. Vetrov, L.A. Pestryaeva // Efferentnaya terapiya. – 2005. – Т. 11, № 3. – С. 3-9.
- Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika: per. z angl. / S. Glants. – М.: Praktika, 1999. – 459 s.
- Karyakina E.V. Osobennosti patogeneticheskikh mehanizmov endogennoy intoksikatsii u bolnykh revmatoidnyim artritom / E.V. Karyakina, S.V. Belova // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. – 2001. – № 1. – С. 5-10.
- Kirilyuk M.L. Suchasni kliniko-patofiziolohichni aspekti tsukrovogo dlabetu 2 tipu / M.L. Kirilyuk, O.D. Gavlovskiy // Integrativna antropologiya. – 2009. – № 2 (14). – С. 40-44.
- Malahova M.Ya. Endogennaya intoksikatsiya kak otrazhenie kompensatornoy perestroyki obmennykh protsessov v organizme / M.Ya. Malahova // Efferentnaya terapiya. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3-14.
- Matveev S.B. Otsenka endogennoy intoksikatsii po pokazatelyam srednemolekulyarnykh peptidov pri neotlozhnykh sostoyaniyah / S.B. Matveev, N.V. Fedorova, M.A. Godkov // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. – 2009. – № 5. – С. 16-18.
- Musselius S.G. Sindrom endogennoy intoksikatsii pri neotlozhnykh sostoyaniyah / S.G. Musselius. – М.: Izdatelstvo BINOM, 2008. – 200 s.
- Nikolskaya V.A. Biohimicheskii aspekt rassmotreniya roli molekul sredney massy v organizme / V.A. Nikolskaya, Yu.D. Danilchenko, Z.N. Memetova // Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo Seriya «Biologiya, himiya». – 2013. – Том 26 (65), № 1. – С. 139-145.
- Novak V.L. Sy'ndrom endogennoy intoksy'kaciyi, sepsy's i poliorganna nedostatnist': patofiziolohichni ta klinichni aspekty' problemy': oglyad literatury' / V.L. Novak, O.M. Oborin // Zhurnal AMN Ukrainy. – 2009. – Т. 15, № 2. – С. 263-275.
- Olenov'ch O.A. Nespecy'fichna reakty'vnist' organizmu xvory'x na czukrovyy'j diabet zalezjno vid jogo ty'pu / O.A. Olenov'ch // Bukovy'ns'ky'j medy'chny'j visny'k. – 2014. – Том 18, № 2 (70). – С. 12-15.
- Pat. 97322. Ukraina, MPK: G09B 23/28. Sposib modelyuvannya xronichnogo gastroenterokolitu / G.I. Gubina-Vakuly'k, N.G. Kolousova, T.O. Ivanenko, T.V. Gorbach, V.O. Korobchans'ky'j; vlasny'k Xarkivs'ky'j Nacz. Med. un-t. – № a201014510; zayavl. 06.12.2010; opublik. 25.01.2012, Byul. № 2. – 4 s.
- Radchenko O.M. Sy'ndrom endogennoy intoksy'kaciyi v klinici vnktrishnix xvorob (oglyad literatury' ta vlasni sposterezheniya) / O.M. Radchenko, M.O. Kondratyuk // Medy'chna gidrologiya ta reabilitaciya. – 2009. – С. 28-30.
- Rebrova O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA / O.Yu. Rebrova. – М.: MediaSfera, 2002. – 312 s.

14. Reznikov O. Zagal'ni ety'chni pry'ncy'py' ekspery'mentiv na tvary'nax / O. Reznikov // Endokrynolohiya. – 2003. – Vol. 8 (1). – S. 142-145.
15. Sadovnikova I.V. Klinicheskie proyavleniya endogennoy intoksikatsii i mehanizmyi metabolicheskoy zaschityi organizma pri hronicheskikh gepatitah u detey / I.V. Sadovnikova // STM. – 2011. – № 3. – S. 168-170.
16. Sidorov P.I. Endotoksikoz pri ostryih alkoholnyih psihozah / P.I. Sidorov, A.G. Solovev, E.N. Sinitskaya // Narkologiya. – 2002. – № 4. – S. 16-21.
17. Spirin A.S. Molekulyarnaya biologiya: struktura i biosintez belka / A.S. Spirin. – M.: Vysshaya shkola, 1990. – 350 s.
18. Harchenko O. Vmist try'psy' nopodibny'x fermentiv i molekul seredn'oyi masy' plazmy' krovi yak potencijni markery' xronichnoyi alkogol'noyi intoksy'kaciyi / O. Harchenko // Visnyk Ky'yivs'kogo nacional'nogo universy'tetu imeni Tarasa Shevchenka. BIOLOGIYA. – 2014. – № 3 (68). – S. 61-64.
19. Derivation of a prediction rule for posttraumatic organ failure using plasma DNA and other variables / T.H. Rainer, Y.M. Lo, L.Y. Chan, N.Y. Lam, L.C. Lit, R.A. Cocks // Ann NY Acad Sci. – 2001. – Vol. 945. – P. 211-220.
20. Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients / M. Sanchez-Cespedes, M. Esteller, L. Wu, H. Nawroz-Danish, G. H. Yoo, W.M. Koch, J. Jen, J. G. Herman, D. Sidransky // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60. – P. 892-895.
21. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – № 27 (5). – P. 1047-1053.
22. Indomethacin inhibits thymic involution in mice with streptozotocin-induced diabetes / V.L. Ordodi, V. Paunescu, M. Ionac [et al.] // Artificial organs. – 2008. – Vol. 32 (1). – P. 66-70.
23. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. – 6th edn. International Diabetes Federation. – Brussels, Belgium, 2013.
24. Landrigan P.J. Chronic effects of toxic environmental exposures on children's health / P.J. Landrigan, A. Garg // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2002. – Vol. 40, № 4. – P. 449-456.
25. Moyana T.N. Carrageenan-induced intestinal injury in the rat – a model for inflammatory bowel disease / T.N. Moyana, J.M. Lalonde // Ann. Clin. Lab. Sci. – 1990. – Vol. 20 (6). – P. 420-426.
26. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 27 million participants / G. Danaei, M.M. Finucane, Y. Lu [et al.] // Lancet. – 2011. – 378. – P. 31-40.
27. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000 / G. Roglic, N. Unwin, P.H. Bennett [et al.] // Diabetes Care. – 2005. – № 28. – P. 2130-2135.
28. Vaarala O. The "perfect storm" for type 1 diabetes: The complex interplay between intestinal microbiota, gut permeability, and mucosal immunity / O. Vaarala, M.A. Atkinson, J. Neu // Diabetes. – 2008. – № 57. – P. 2555-2562.
29. Vlad I. Epidemiology of diabetes mellitus: a current review / I. Vlad, A.R. Popa // Romanian Journal of Diabetes Nutrition & Metabolic Diseases. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 433-440.
30. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K.G. Alberti, J. Shaw // Nature. – 2001. – № 414. – P. 782-787.

УДК 616-008.6-02:616.348-002-06:616.379-008.64]-092.9

РОЗВИТОК ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ НА ФОНІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ

Марущак М. І., Ліснянська Н. В., Пірус І. В., Мялюк О. П.

Резюме. У статті досліджено особливості синдрому ендогенної інтоксикації у щурів при розвитку хронічного ентероколіту на фоні цукрового діабету, викликаного стрептозотоцином, за показниками речовин низької і середньої молекулярної маси та вмістом нуклеїнових кислот.

Встановлено, що при хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету у щурів розвивається ендогенна інтоксикація, яка характеризується статистично значимим зростанням загального пулу речовин низької і середньої молекулярної маси в плазмі (у 2,4 раза), проти даних контролю. Підвищення рівня досліджуваних фракцій молекул при довжинах хвиль 242, 254 і 280 нм відбувається через надмірне їх утворення в тканинах організму, в основному, за рахунок катаболічного пулу, з порушенням процесів їх елімінації. Метаболічним результатом ендотоксикозу при хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету у щурів є посилення клітинної деструкції, що підтверджується зростанням рівня нуклеїнових кислот у крові щурів на 76,2%, стосовно контролю (p<0,001).

Ключові слова: хронічний ентероколіт, стрептозотоциновий діабет, ендогенна інтоксикація, експеримент.

УДК 616-008.6-02:616.348-002-06:616.379-008.64]-092.9

РАЗВИТИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ НА ФОНЕ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА

Марущак М. И., Лиснянская Н. В., Пирус И. В., Мялюк О. П.

Резюме. В статье исследованы особенности синдрома эндогенной интоксикации у крыс при развитии хронического энтероколита на фоне сахарного диабета, вызванного стрептозотоцином, по показателям веществ низкой и средней молекулярной массы и содержанием нуклеиновых кислот.

Установлено, что при хроническом энтероколите на фоне стрептозотоцинового диабета у крыс развивается эндогенная интоксикация, которая характеризуется статистически значимым ростом общего пула веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме (в 2,4 раза), против данных контроля. Повышение уровня исследуемых фракций молекул при длинах волн 242, 254 и 280 нм происходит из-за чрезмерного их образования в тканях организма, в основном, за счет катаболического пула, с нарушением процессов их элиминации. Метаболическим результатом эндотоксикоза при хроническом энтероколите на фоне стрептозотоцинового

диабета у крыс являється усилення кліткової деструкції, що підтверджується ростом рівня нуклеинових кислот в крові крыс на 76,2%, відносно контролю ($p < 0,001$).

Ключевые слова: хронический энтероколит, стрептозотоциновый диабет, эндогенная интоксикация, эксперимент.

UDC 616-008.6-02:616.348-002-06:616.379-008.64]-092.9

DEVELOPMENT OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN RATS WITH CHRONIC ENTEROCOLITIS ON THE CASE OF STREPTOZOTOCIN DIABETES

Marushchak M. I., Lisnianska N. V., Pirus I. V., Mialiuk O. P.

Abstract. *Objective.* The purpose of our study was to determine the peculiarities of endogenous intoxication in rats with the development of chronic enterocolitis against the background of diabetes mellitus caused by streptozotocin, in terms of low and medium molecular weight and nucleic acid contents.

Object and methods. Experimental studies were conducted on 106 non-liner, male white rats. Our study and manipulations complied with the international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Laboratory animals were divided into 4 groups. Group 1 consisted of intact animals, group 2 – animals with diabetes mellitus, group 3 – animals with chronic enterocolitis, and group 4 – chronic enterocolitis against the background of diabetes mellitus. Diabetes mellitus (STD) was modeled by single intraperitoneal administration to animals 2 months old, streptozotocin (Sigma Aldrich, USA, at a dose of 60 mg/kg body weight). Animals with a glucose level of at least 10.8 mmol/L after 2 weeks of streptozotocin administration had been used. Chronic enterocolitis (ChE) was modeled by free access to 1.0% carrageenan solution in drinking water during 1 month. Animal euthanasia was carried out by cardiac puncture under deep anaesthesia, in accordance with the requirements of the Animal Care Committee.

Syndrome of endogenous intoxication was evaluated using measurements of low and medium molecular weight substances in blood plasma, red blood cell suspension and urine quantified by extraction-spectrophotometric method. Using the data the following indices were determined to evaluate the intensity of endogenous intoxication: Ct – total content of low and medium molecular weight substances in plasma; Cc – the value of catabolic pool of low and medium molecular weight substances in plasma; Pc% – catabolic pool of plasma; ICP – intensity of catabolic processes in plasma; K_1 – distribution rate of low and medium molecular weight substances between blood plasma proteins, and erythrocyte glycocalyx; K_2 – elimination process condition, indicating the ability of kidneys to excrete endotoxemia products. The total content of nucleic acids was determined spectrophotometrically according to the method of AS Spirin.

Results. The indexes of low and middle molecular weight substances in blood plasma and erythrocytes significantly increased in case of experimental STD. Thus, in the blood plasma, the fraction of substances with a maximum absorption of 242 nm in the 2nd and 3rd experimental groups significantly increased by 2.0 times and in the 4th – by 2.6 times ($p < 0.001$). In the erythrocyte suspension, the E242 index significantly increased by 1.5 times in the STD group, 1.8 times in the both ChE-group and ChE+STD group. The substances of catabolic origin, xenobiotics, decomposition products of cells, tissues, substances of microbial origin are recorded in the range of the wavelength of 238-242 nm. The next wavelength of 254 nm corresponds to the absorption spectrum of substances that do not contain aromatic aminoacids and nucleotides. It was established significantly increasing of substances' fraction with maximum absorption of 254 nm in 2nd experimental group (by 2.0 times), 3rd (by 2.1 times) and 4th (by 2.6 times) in the plasma ($p < 0.001$). The acid-soluble fraction E254 significantly increased in the STD group by 1.2 times, in the ChE-group by 1.3 times, and in the case of ChE+STD by 1.6 times in the erythrocyte suspension. Growth of the substances at 280 nm in plasma and erythrocyte suspension in all experimental groups due to the accumulation of biologically active substances with a molecular weight of 2000D to 5000D. Thus, in the blood plasma, the fraction of substances with a maximum absorption of 280 nm in the 2nd experimental group significantly increased by 1.4 times, 3rd – by 1.6 times and 4th – by 1.9 times ($p < 0.01$). The E280 fraction significantly increased in the erythrocyte suspension in the STD group by 1.5 times, in the ChE-group – by 1.8 times and in the case of ChE in the background of diabetes – by 1.9 times.

The analysis of the calculated factors indicates that the overall pool of low and middle molecular weight substances in blood plasma was significantly higher in all experimental groups, compared to control. The growth of endogenous intoxication with streptozotocin diabetes and chronic enterocolitis on its background occurred mainly due to the catabolic pool of these substances in plasma. In all experimental groups, the ability of the kidneys to eliminate endotoxin products is significantly reduced.

The metabolic result of endotoxemia is the enhancement of cellular degradation and other pathological processes. To confirm the assumption of cell death, the next step in our study was to determine the level of nucleic acids in the blood of rats. Thus, the content of nucleic acids in all experimental groups was significantly higher than the control group.

Conclusions. Endogenous intoxication develops in chronic enterocolitis against the background of diabetes mellitus caused by streptozotocin in rats, and characterizes by the significant increasing of the total pool of low and average molecular weight substances in plasma compared to control. The increasing of the level of molecules fractions at wavelengths of 242, 254 and 280 nm due to their excessive formation in the body's tissues, mainly their catabolic pool, with violation of the elimination processes. The metabolic result of endotoxemia in chronic enterocolitis against streptozotocin diabetes in rats is cellular degradation increasing, which is confirmed by high level of nucleic acids in the blood.

Keywords: chronic enterocolitis, streptozotocin diabetes, endogenous intoxication, experiment.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 21.07.2017 року